

特開平5-125024

(43) 公開日 平成 5 年 (1993) 5 月 21 日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 217/20		6742-4H		
A 6 1 K 31/135	AAK	8413-4C		
	AAN	8413-4C		
31/335	ABU	7252-4C		
31/34	AAE	7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-317452
 (22) 出願日 平成 3 年 (1991) 11 月 5 日

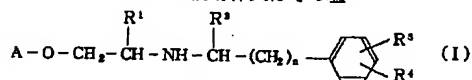
(71) 出願人 000006677
 山之内製薬株式会社
 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 11 号
 (72) 発明者 安永 智之
 茨城県つくば市千現二丁目 8-3 セジュー
 ル進伸 B-201
 (72) 発明者 今西 直樹
 茨城県つくば市二の宮二丁目 5-9 ルー
 ミー筑波 231
 (72) 発明者 内藤 良
 茨城県つくば市二の宮二丁目 5-9 ルー
 ミー筑波 230
 (74) 代理人 弁理士 長井 省三 (外 1 名)
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なアリールオキシアルキルアミン誘導体又はその塩

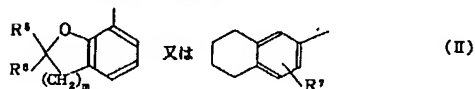
(57) 【要約】 (修正有)

性能機能障害、認識障害等の諸種の疾患の処置に有用。

【構成】 下記一般式 (I) で示される新規なアリール
 オキシアルキルアミン誘導体又はその塩



(式中、Aは下記一般式 (I I))



で示される基を、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一又は異なっ
 て、水素原子又は低級アルキル基を、 R^5 、 R^6 は同一又
 は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ
 基、低級アルキルチオ基又はヒドロキシ基を (但し、 R^1 、 R^4 ともに水素原子である場合を除く。)、 R^7 は、
 低級アルコキシ基を、 n は 1~5 の整数を、及び m は 1
 ~4 の整数を夫々意味する。)

【効果】 医薬、特に 5HT_{1A} 受容体作用剤として不安、緊張およびうつ、精神分裂病などの精神神経疾患、

1

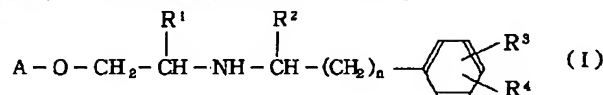
2

【特許請求の範囲】

*アリアルキルアミン誘導体又はその塩。

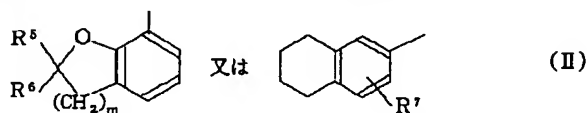
【請求項1】 下記一般式(1)で示される新規なアリ*

【化1】



(式中、Aは下記一般式(11))

【化2】



で示される基を、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 は同一又は異な
て、水素原子又は低級アルキル基を、 R^3 、 R^4 は同一又
は異なつて水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ
基、低級アルキルチオ基又はヒドロキシ基を(但し、 R^3 、 R^4
がともに水素原子である場合を除く。)、 R^5 、 R^6 は、低級アルコキシ基を、 n は1~5の整数を、及び
 m は1~4の整数を夫々意味する。)

【請求項2】 N -[2-(8-クロマニルオキシ)エチル]- p -メトキシフェニルアミン又はその酸付加塩

【請求項3】 N -[2-(8-クロマニルオキシ)エチル]-4-(p -メトキシフェニル)ブチルアミン又はその酸付加塩

【請求項4】 p -メトキシ- N -[2-(1-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)エチル]フェニルアミン又はその酸付加塩

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医薬、特に5-HT_{1A}受容体に対して選択的な親和性を有するため、不安、うつ、記憶障害等の中樞神経系が関与する病状の治療剤として有用な新規なアリアルキルアミン誘導体又はその塩に関する。

【0002】

【従来の技術】最近、数年の間に、神経伝達物質セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン：以下、5-HTと略記する。)が、食欲、記憶、体温調節、睡眠、性的行動、不安、うつ病、および幻覚行動を含む多くの生理学的現象と直接的または間接的に関連していることが明らかにされてきた【グレノン (Glenon, R. A., J. Med. Chem. 30, 1(1987))】。

【0003】5-HT受容体には、複数のタイプが存在することが認識されている。これらの受容体は、5-HT₁、5-HT₂および5-HT₃受容体として分類されており、最初の5-HT₁はさらにサブクラスとして5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1C}および5-HT_{1D}に分類されている。上記5-HT₁のサブクラスの中で、5-HT_{1A}受容体は不安、うつなどの中樞神経系の疾病

に關与していると考えられており、従つて、5-HT_{1A}受容体に対して親和性を有する化合物は、中樞神経系が関与する種々の疾病の治療又は予防に有効であると考えられる。

【0004】従来、5-HT_{1A}受容体に対し選択的な親和性を有する化合物の代表的なものとしては、ブスピロン(Buspirone;メルクインデックス 11版229頁に記載の化合物)や、ピノスピロン(M. Hibert et al., Br. J. Pharmacol, 1988, 93, 2頁にMDL 73005 EFとして、及び特開昭61-246180号公報に実施例9として記載された化合物)等が知られている。このような化合物は、不安、うつ、精神分裂病、食餌摂取の障害、学習および認識の障害、アルツハイマー病、あるいは高血圧や偏頭痛などの治療薬となる可能性があると考えられており、中でもブスピロンは既に抗不安薬として上市されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、5-HT_{1A}受容体に関する研究を重ね、種々の化合物を創製してスクリーニングを進めてきた結果、新規なアリアルキルアミン誘導体が5-HT_{1A}受容体に対して格段に優れた選択的親和性を有することを知見して、本発明を完成させるに至った。

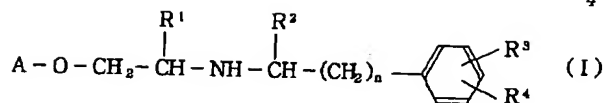
【0006】なお、アリアルキルアミン誘導体に関しては、特平1-501393号公報に報告されているが、本発明の化合物は、アリアルキルアミン誘導体における置換基の種類を異にする新規化合物である。また、同公報は、殺真菌剤としての作用を説明しているだけで、5-HT受容体に対する親和性については全く記載していない。

【0007】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、下記一般式(1)で示される、新規なアリアルキルアミン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を提供するものである。

【0008】

【化3】

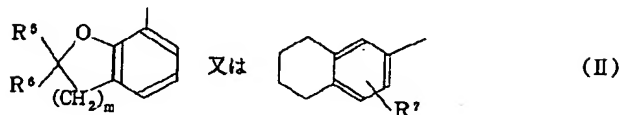


【0009】(式中、Aは下記一般式(I I))

【0010】

*【化4】

*



【0011】で示される基を、 R^1 , R^2 , R^5 , R^6 は同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を、 R^3 , R^4 は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基又はヒドロキシ基を(但し、 R^3 , R^4 ともに水素原子である場合を除く。)、 R^7 は、低級アルコキシ基を、 n は1~5の整数を、及び m は1~4の整数を夫々意味する。)

【0012】以下本発明化合物につき詳述する。本明細書中、『低級』なる語は、炭素数1~6個の直鎖状または分枝状の炭化水素鎖を意味する。従って、『低級アルキル基』としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

【0013】また、『低級アルコキシ基』としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基(アルミオキシ)基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。また、『低級アルキルチオ基』とは、チオール基(-SH)の水素原子が、前記『低級アルキル基』で置換された基であり、具体的には例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブ

チルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルチオ基、1-エチル-1-メチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基等が挙げられる。

【0014】また本発明化合物は置換基の種類によっては不斉炭素原子を含む場合もある。従って本発明化合物には、各種の光学異性体の混合物や単離されたものが含まれる。本発明化合物(I)は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなど無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

【0015】(製造法)本発明化合物及びその塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法を例示する。

第1製法

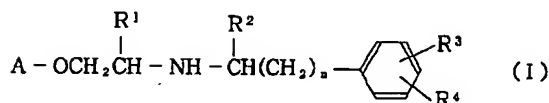
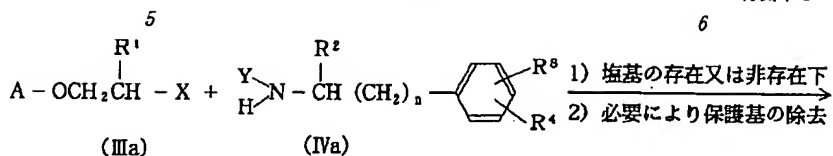
(1)

【0016】

【化5】

(4)

特開平5-125024



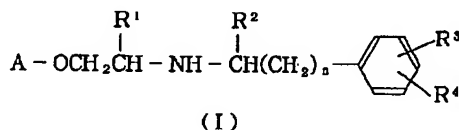
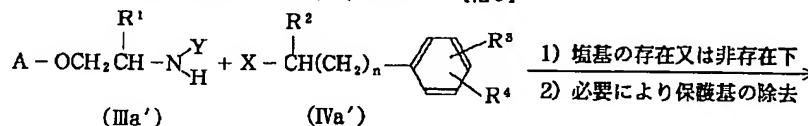
【0017】(式中、A、R¹、R²、R³、R⁴及びnは前記の意味を有し、Xはハロゲン原子またはメチルスルホニルオキシ基、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を意味し、Yは水素原子またはベンジル基、アシル基などの保護基もしくは活性化基を意味する。)本製法は、上式中(IIIa)および(IVa)で示される化合物を適当な溶媒中もしくは無溶媒で、塩基の存在もしくは非存在下に反応させ、必要により保護基(上式(IVa)中Yで示される基)を除去して上式中の(I)で示される本発明化合物を得る方法である。溶媒としてはメタノール、エタノール等の炭化水素類あるいはテトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニリル、ジメチルホルムアミド(DM*

*F)、ジメチルスルホキシド等の反応に不活性な溶媒が適宜用いられ、また無溶媒で反応を行うこともできる。また、塩基の存在下に反応させる場合には、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類、水素化ナトリウム又はn-ブチルリチウム等を添加することが好ましく、さらに塩基が液体である場合には、その塩基を溶媒として用いてもよい。なお、本反応は、-78°乃至加熱下(還流下)、特に室温乃至加熱下(還流下)で行なわれるのが望ましい。

(2)

【0018】

【化6】



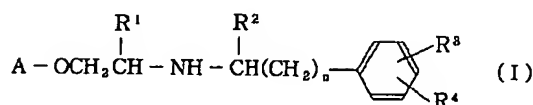
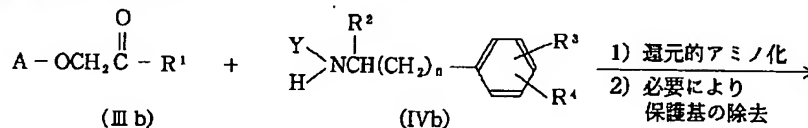
【0019】(式中、A、X、Y、R¹、R²、R³、R⁴及びnは前記の意味を有する。)本製法は、上式中(II la')及び(IVa')で示される化合物を反応させ、本発明化合物(I)を得る方法である。本反応は上記(1)と同様な条件で行なわれる。

※第2製法

(1)

【0020】

【化7】



【0021】(式中、A、Y、R¹、R²、R³、R⁴及びnは前記の意味を有する。)本製法は、上式中(IIIb)

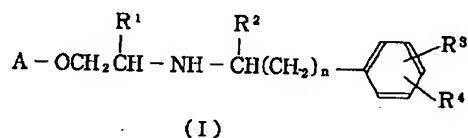
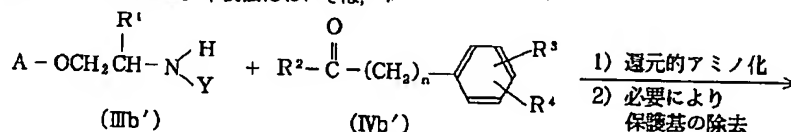
および (IVb) で示される化合物を脱水縮合させた後還元する、いわゆる還元的アミノ化として知られる反応にて処理した後、必要により保護基を除去することにより、上式中の (I) で示される本発明化合物を得る方法である。脱水縮合はメタノール、エタノール等のアルコール類やテトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン等の炭化水素系溶媒、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒中等で行うことができる。温度条件は室温乃至加熱下 (還流下) で行うことが好ましく、その際共沸脱水装置あるいは分子ふるい等の脱水剤を用いて脱水しながら行ってもよい。還元は上記の脱水縮合と同様な溶媒で行うことができる。本製法においては、*

*本発明化合物の中間体の脱水縮合体を単離して還元してもよいし、脱水縮合と還元の二つの反応を連続的もしくは同時に行ってもよい。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤が適宜用いられ、パラジウム炭素、酸化白金などの貴金属触媒の存在下に、常圧乃至加圧下に接触水素付加を行ってもよい。また、本還元反応は0°乃至加熱下 (還流下) にて行われるのが望ましい。

(2)

【0022】

【化8】



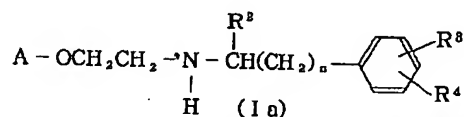
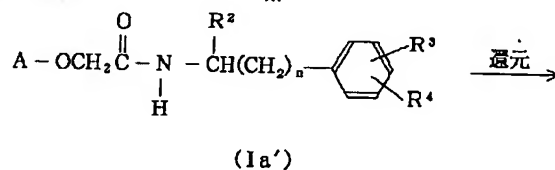
【0023】 (式中、A、Y、R¹、R²、R³、R⁴及びnは前記の意味を有する。) 本製法は、上式中 (IIIb') 及び (IVb') で示される化合物を反応させ、本発明化合物 (I) を得る方法である。本反応は、上記 (1) と同様な条件下で行われる。

※第3製法

(1)

【0024】

【化9】

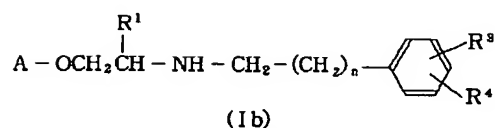
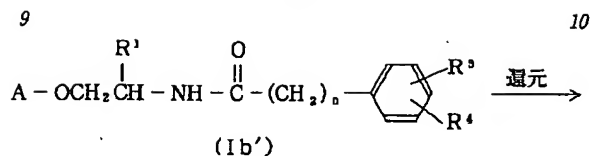


【0025】 (式中、A、R²、R³、R⁴及びnは前記の意味を表わす。) 本発明化合物 (I) 中、R¹が水素原子である上式中 (Ia) で示される化合物は、その原料化合物である上式中 (Ia') で示されるアミド誘導体を還元することにより得ることができる。還元剤としては、ボラン、水素化リチウムアルミニウム、水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム等の還元剤が適宜用いられる。本反応は、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類等の溶媒中、氷冷却下乃至加熱下 (還流下) で行なわれることが好ましい。また、原料化合物であるアミド誘導体 (Ia') は、対応するカルボン酸またはその誘導体とアミン誘導体とを、酸クロライド法、混合酸無水物法、アジド法、DCC法等のカップリング反応を用いてカップリングさせることにより合成できる。

(2)

【0026】

【化10】



【0027】(式中、A、R¹、R³、R⁴及びnは前記の意味を有する。)本発明化合物(I)中、R²が水素原子である上式中(Ib)で示される化合物は、その原料化合物である上式中(Ib')で示されるアミド誘導体を還元することにより、得ることができる。本反応は上記(1)と同様に行なわれる。

【発明の効果】

【0028】本発明の化合物は5-HT受容体に対して親和性を有し、とりわけ、5-HT受容体のサブタイプである5-HT_{1A}受容体に対して非常に高い親和性を示す。このため本発明の化合物は5-HT神経系が関与する種々の疾患の処置に用いることができる。このような疾患としては例えば不安、緊張およびうつ、精神分裂病などの精神神経疾患、性的機能障害、食餌摂取の障害、睡眠障害、動揺病、および薬物依存等があげられる。さらにこれらは脳卒中、脳虚血、認識障害、学習・記憶障害、アルツハイマー病などの処置のために用いることができる。さらにまた、これらは偏頭痛や高血圧などの循環器系の障害に対して用いることができる。さらに本発明*30

*明の包含する化合物の一部はアドレナリンα受容体に親和性を持つことから、当該化合物は排尿障害、高血圧症の治療剤および脳循環改善剤として用いることができる。以下に本発明化合物の5-HT_{1A}受容体に対する親和性および不安寛解作用について、実験例を掲記して説明する。

【0029】【実験例1】

5-HT_{1A}受容体に対する親和性

1) 実験方法

5-HT_{1A}に対する親和性は、Peroutkaの方法(J. Neurochem. 47, 529(1986))に従い、ラット海馬の標本を用いてトリチウム標識した8-OH-DPATの置換を測定することにより求め、K_i値として表わした。本発明化合物及び対照化合物として用いた前記のブスピロンのK_i値を下記表1に示す。

2) 実験結果

【0030】

【表1】

各被験化合物の5-HT_{1A}受容体に対する親和性

被 験 化 合 物	K _i 値 (単位: ナノモル)
ブロスピン (対照化合物)	18.5
実施例 1 (本発明化合物)	0.175
実施例 2 (本発明化合物)	0.674
実施例 5 (本発明化合物)	0.578
実施例 11 (本発明化合物)	0.118

【0031】この結果、本発明化合物は、対照化合物であるブスピロンと比較して、5-HT_{1A}受容体に対する親和性が著しく強力であることが知見された。このため

本発明化合物は、5-HT神経系に關与する種々の疾患の予防又は治療において、より優れた効果を有することが期待できる。

【0032】【実験例2】

不安寛解作用

1) 実験方法

本発明化合物の不安寛解作用を、ラットにおける社会的相互作用を指標として調べた (J. Neurosci. Methods., 2, 219(1980))。不安寛解作用は社会的相互作用時間の増加として示される。あらかじめ数日間ハンドリングを行った雄性ウイスターラットに薬物を腹腔内投与し、30分後、2匹を一組として試験用のケージに入れ、10分間観察した。その間、ラットが臭い嗅ぎ行動、追従行動、毛づくろいの行動などの能動的な社会的相互作用を行った時間を測定した。10分間のうちの社会的相互*

*作用の秒数の合計を求め、薬物非投与群に対する薬物投与群の増加率(%)として表わした。本発明化合物および対照として前記のブスピロン、さらに抗不安薬として現在広く用いられているジアゼパムについて、それぞれ1mg/kgを腹腔内投与した場合の不安寛解作用を表2に示す(表中、*は非投与群に対する投与群の数値に關し、危険率5%以下で有意な差があることを示し、**は同じく危険率1%以下で有意な差があることを示す)。

2) 実験結果

【0033】

【表2】

表2 各被験化合物の不安寛解作用

被験化合物	社会的相互作用時間(秒)		増加率(%)
	非投与群(例数)	投与群(例数)	
ジアゼパム (対照化合物)	61.3 ± 2.9 (7)	93.7 ± 11.5** (7)	152.9
ブスピロン (対照化合物)	67.1 ± 5.7 (10)	99.9 ± 6.4* (8)	148.9
実施例1 (本発明化合物)	54.7 ± 6.0 (6)	95.0 ± 11.6* (6)	173.7
実施例12 (本発明化合物)	68.1 ± 6.2 (7)	117.5 ± 9.2** (6)	172.5

【0034】その結果、本発明化合物中、実施例1及び12の化合物は、対照化合物であるジアゼパム又はブスピロンと比較して、著しく社会的相互作用時間の増加率が高く不安寛解作用が強力であることが知見された。このため本発明化合物は不安、うつ、記憶障害等の種々な精神疾患に対して、より優れた効果を有することが期待できる。

【0035】一般式(1)で示された化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製薬組成物は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。これらの例としては、たとえば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが例示される。

【0036】投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、

散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であつてもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当り0.1~1000mg、好ましくは1~500mg程度であり、これを1回で、あるいは2~4回に分けて投与する。

【0037】

【実施例】以下に実施例を掲記して本発明を更に詳細に説明する。なお、本発明原料化合物には新規な物質も含まれており、その製法を参考例に示す。また、原料化合物の製法及び本発明化合物の製法を一連で処理したものについては実施例に合わせて記載する。

【0038】参考例1

8-クロマノール1.5gを1,2-ジプロムエタン10mlに溶解し、3規定水酸化ナトリウム水溶液10mlおよび硫酸水素テトラブチルアンモニウム(TBAHS)170mgを加え、70℃で攪拌した。2時間後、

1, 2-ジブロムエタン, 3規定水酸化ナトリウム水溶液5mlを追加し, さらに2時間攪拌した。冷後反応混合物をジクロロメタンで抽出し, 有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発乾固し, 8-(2-ブromoエトキシ)クロマンの白色結晶2.6gを得た。

【0039】理化学的性状

質量分析値 (EI, m/z): 256 (M⁺), 258 (M⁺+2)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ: 1.8-2.1 (2H, m, C3-H₂), 2.79 (2H, t, C4-H₂), 3.63 (2H, t, CH₂Br), 4.24, 4.30 (4H, t×2, C2-H₂, OCH₂CH₂Br), 6.74 (3H, m)

参考例1と同様の方法により参考例2および参考例3の化合物を合成した。

【0040】参考例2

7-(2-ブromoエトキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

【0041】理化学的性状

質量分析値 (EI, m/z): 242 (M⁺), 244 (M⁺+2)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ: 3.22 (2H, t, C3-H₂), 3.62 (2H, t, CH₂Br), 4.36 (2H, t, OC H₂), 4.62 (2H, t, C2-H₂), 6.7-6.9 (3H, m)

【0042】参考例3

7-(2-ブromoエトキシ)-2, 3-ジヒドロ-2, 2-ジメチルベンゾフラン

【0043】理化学的性状

質量分析値 (EI, m/z): 270 (M⁺), 272 (M⁺+2)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ: 1.50 (6H, s, CH₃×2), 3.02 (2H, s, C3-H₂), 3.62 (2H, t, CH₂Br), 4.37 (2H, t, OCH₂CH₂Br), 6.77 (3H, m)

【0044】参考例4

8-クロマノール700mg, アセトン7ml, クロロアセトン520mg, 炭酸カリウム970mg, ヨウ化カリウム100mgを混和し, 5時間加熱還流した後, クロロアセトン260mg, 炭酸カリウム320mgを追加し, さらに2時間還流した。冷後固体を濾去し, 濾液を濃縮してカラムクロマトグラフィーに付し, ヘキサ-酢酸エチル(85:15)の混合溶媒で溶出することにより, (8-クロマニルオキシ)アセトン710mgを得た。

【0045】理化学的性状

質量分析値 (EI, m/z): 206 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ: 1.9-2.2 (2H, m, C3'-H₂), 2.28 (3H, s, CH₃), 2.80 (2H, t, C4'-H₂), 4.27 (2H, t, C2'-H₂), 4.56 (2H, s, COCH₂O), 6.5-6.8 (3H, m)

【0046】参考例5

(1) 8-クロマノール1.0g, アセトン10ml, クロロアセトン600mg, 炭酸カリウム1.38g, ヨウ化カリウム100mgを混和し, 5時間加熱還流した。冷後不溶の固体を濾去し, 濾液を濃縮してカラムクロマトグラフィーに付し, ヘキサ-酢酸エチル(9:1)の混合溶媒で溶出することにより, (8-クロマニルオキシ)アセトニトリル1.18gを得た。

【0047】理化学的性状

質量分析値 (EI, m/z): 189 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ: 1.7-1.9 (2H, m, C3'-H₂), 2.55 (2H, t, C4'-H₂), 4.01 (2H, t, C2'-H₂), 4.54 (2H, s, CH₂CN), 6.5-6.6 (3H, m)

【0048】(2) 水素化リチウムアルミニウム760mgをテトラヒドロフラン10mlに懸濁し, 氷冷下, 100%硫酸980mgを滴下した。ここに(1)で得た(8-クロマニルオキシ)アセトニトリル1.16gのテトラヒドロフラン溶液(10ml)を滴下したのち室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて反応を停止した後水酸化ナトリウム水溶液を加え, エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去して無色油状の2-(8-クロマニルオキシ)エチルアミン1.16gを得た。

【0049】理化学的性状

質量分析値 (EI, m/z): 193 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ: 1.6 (2H, br s, NH₂), 1.8-2.1 (2H, m, C3'-H₂), 2.79 (2H, t, C4'-H₂), 3.08 (2H, t, CH₂N), 4.02, 4.24 (4H, t×2, C2'-H₂, OCH₂CH₂N), 6.6-6.8 (3H, m)

【0050】参考例6

(1) 98%クロロ硫酸を-20℃に冷却し, N-(p-メトキシフェネチル)カルバミン酸エチル3.0gを少量ずつ加えた。-5℃以下に保ちながら2時間攪拌後, 反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。この有機層を水, 飽和食塩水で洗い, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 白色固体のN-[3-(クロロスルホニル)-4-メトキシフェネチル]カルバミン酸エチル2.52gを得た。

【0051】理化学的性状

質量分析値 (EI, m/z) : 321 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.22 (3H, t, OCH₂CH₃), 2.82 (2H, t, NCH₂CH₂Ar), 3.42 (2H, m, NCH₂CH₂Ar), 4.04 (3H, s, OCH₃), 4.10 (2H, q, OCH₂CH₃), 4.64 (1H, br s, NHCO), 7.04 (1H, d), 7.50 (1H, dd), 7.74 (1H, d)

【0052】(2) 上記(1)で得たN-[3-(クロロホルム)-4-メトキシフェネチル]カルバミン酸エチル8.96gを塩化メチレン180mlに溶解し、氷冷下、ヨウ化トリメチルシラン28.2gを徐々に加えた。室温で20時間攪拌後、反応液に飽和重曹水、ついで、チオ硫酸ナトリウムをヨウ素が消失するまで加えた。これを塩化メチレンで抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノール(20:1)の混合溶媒で溶出することにより、無色の油状物を得た。このものをヘキサン-酢酸エチルより結晶化させ、白色粉末として、3,3'-ジチオビス[N-(4-メトキシフェネチル)カルバミン酸エチル]5.50gを得た。

【0053】理化学的性状

質量分析値 (EI, m/z) : 508 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.21 (6H, t, OCH₂CH₃), 2.70 (4H, t, NCH₂CH₂Ar), 3.32 (4H, m, NCH₂CH₂Ar), 3.87 (6H, s, OCH₃), 4.07 (4H, q, OCH₂CH₃), 4.76 (2H, br s, NHCO), 6.78 (2H, d), 7.02 (2H, dd), 7.38 (2H, d)

【0054】(3) 上記(2)で得た3,3'-ジチオビス[N-(4-メトキシフェネチル)カルバミン酸エチル]3.00g、ベンゼン20ml、メタノール5mlを混和し、トリ(n-ブチル)ホスフィン3.57gのメタノール溶液15mlを滴下し、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣にアセトン40ml、炭酸カリウム2.4g、ヨウ化メチル1.5gを加え、3時間加熱還流した。不溶物を濾去し、濾液を濃縮後クロロホルムに溶解し、希塩酸、水、1規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水の順で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)の混合溶媒で溶出することにより、無色油状のN-[4-メトキシ-3-(メチルチオ)フェネチル]カルバミン酸エチル3.08gを得た。

【0055】理化学的性状

質量分析値 (EI, m/z) : 269 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.23 (3H, t, OCH₂CH₃), 2.42 (3H, s, SCH₃), 2.75 (2H, t, NCH₂CH₂Ar), 3.40 (2H, m, NCH₂CH₂Ar), 3.87 (3H, s, OCH₃), 4.11 (2H, q, OCH₂CH₃), 4.64 (1H, br s, NHCO), 6.7-7.1 (3H, m)

【0056】(4) 上記(3)で得たN-[4-メトキシ-3-(メチルチオ)フェネチル]カルバミン酸エチル3.08gと、エタノール20ml、4規定水酸化カリウム50mlを混和し、20時間加熱還流した。冷後エーテルを加え、1規定塩酸で抽出した。塩酸層を水酸化ナトリウムで中和後クロロホルムで逆抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、無色油状の4-メトキシ-3-(メチルチオ)フェネチルアミン1.97gを得た。

【0057】理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 2.43 (3H, s, SCH₃), 2.71 (2H, t, NCH₂CH₂Ar), 2.94 (2H, br, NCH₂CH₂Ar), 3.87 (3H, s, OCH₃), 6.7-7.1 (3H, m)

【0058】参考例7

(1) 5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-1'-ヒドロキシ-2'-アセトナフトン2.5g、硫酸ジメチル2.5g、炭酸カリウム3.6g、アセトン25mlを混和し、一夜加熱還流した。冷後不溶物を濾別し、濾液を濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(98:2)の混合溶媒で溶出することにより、無色油状の5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-1'-メトキシ-2'-アセトナフトン2.1gを得た。

【0059】理化学的性状

質量分析値 (EI, m/z) : 204 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.7-1.9 (4H, m, C6'-H₂, C7'-H₂), 2.60 (3H, s, COCH₃), 2.6-2.9 (4H, m, C5'-H₂, C8'-H₂), 3.72 (3H, s, OCH₃), 6.88 (1H, d), 7.26 (1H, d)

【0060】(2) 上記(1)で得た5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-1'-メトキシ-2'-アセトナフトン2.05gをトルエン25mlに溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸4.58g、続いてm-クロロ過安息香酸3.47gを徐々に加えた。5℃で60時間攪拌後希アンモニア水を加え、エーテルで抽出した。溶媒を留去後、残渣にメタノール15mlおよび2規定水酸化ナトリウム11mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加えて中和後酢酸エチルで抽

出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(95:5)の混合溶媒で溶出することにより、油状の5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-メトキシ-2-ナフトール1.61gを得た。

【0061】理化学的性状

質量分析値(EI, m/z): 178 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃, TMS内部標準)

δ: 1.7-1.9 (4H, m, C6-H₂, C7-H₂), 2.6-2.9 (4H, m, C5-H₂, C8-H₂), 3.75 (3H, s, OCH₃), 5.65 (1H, br s, OH), 6.75 (2H, s).

【0062】(3)上記(2)で得た5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-メトキシ-2-ナフトール1.54gを1, 2-ジブロモエタン8mlに溶解し、3規定水酸化ナトリウム水溶液8mlおよび硫酸水素テトラブチルアンモニウム(TBAHS)150mgを加え、70℃で3時間撹拌した。ここで水酸化ナトリウム0.5gを追加し3時間撹拌後、さらに水酸化ナトリウム0.5gを追加して2時間撹拌した。冷後反応混合物をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(98:2)の混合溶媒で溶出することにより、無色油状の2-(2-ブロモエチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-メトキシナフタレン1.96gを得た。

【0063】理化学的性状

質量分析値(EI, m/z): 284 (M⁺), 286 (M⁺+2)

核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃, TMS内部標準)

δ: 1.7-1.9 (4H, m, C6-H₂, C7-H₂), 2.6-2.9 (4H, m, C5-H₂, C8-H₂), 3.65 (2H, t, CH₂Br), 3.84 (3H, s, OCH₃), 4.28 (2H, t, OCH₂CH₂Br), 6.71 (1H, d), 6.74 (1H, d)

【0064】参考例8

(1)参考例7で得た2-(2-ブロモエチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-メトキシナフタレン0.60gとベンジルアミン2.25gをアセトニトリル6mlに溶解し、3時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣にエーテルを加えて不溶物を濾去し、濾液を濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(99:1)の混合溶媒で溶出することにより、無色油状のN-[2-(5, 6, 7, 8

元素分析値 (C₂₀H₂₅NO₂ · HCl · H₂Oとして)

C (%) H (%) N (%) Cl (%)

テトラヒドロ-1-メトキシ-2-ナフチルオキシ)エチル]ベンジルアミン0.62gを得た。

【0065】理化学的性状

質量分析値(EI, m/z): 311 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃, TMS内部標準)

δ: 1.7-1.9 (4H, m, C6'-H₂, C7'-H₂), 1.95 (1H, br s, NH), 2.6-2.9 (4H, m, C5'-H₂, C8'-H₂), 3.04 (2H, t, CH₂CH₂N), 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.88 (2H, s, ベンジル), 4.12 (2H, t, OCH₂), 6.71 (1H, d), 6.74 (1H, d)

【0066】(2)上記(1)で得たN-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-メトキシ-2-ナフチルオキシ)エチル]ベンジルアミン0.45gをメタノール10mlに溶解し、10%パラジウム炭素0.3g, 88%ギ酸0.5mlを加え、室温で6時間撹拌した。パラジウム炭素を濾去し、溶媒を留去後残渣に希水酸化ナトリウムを加え、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、無色油状の2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-メトキシ-2-ナフチルオキシ)エチルアミン0.31gを得た。

【0067】理化学的性状

質量分析値(EI, m/z): 221 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃, TMS内部標準)

δ: 1.56 (2H, br s, NH₂), 1.7-1.9 (4H, m, C6'-H₂, C7'-H₂), 2.6-2.8 (4H, m, C5'-H₂, C8'-H₂), 3.08 (2H, t, CH₂N), 3.82 (3H, s, OCH₃), 4.00 (2H, t, OCH₂CH₂N), 6.7-6.8 (2H, m)

【0068】実施例1

8-(2-ブロモエトキシ)クロマン(参考例1の化合物)400mg, p-メトキシフェネチルアミン470mgをジメチルホルムアミド15mlに溶解し、50℃で20時間加熱した。反応後溶媒を留去し、残渣にエーテルを加えて生じる不溶物を濾去し、濾液を濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(100:3)の混合溶媒で溶出することにより、無色油状の遊離塩基420mgを得た。これをエーテル中塩化水素で処理することにより、N-[2-(8-クロマニルオキシ)エチル]-p-メトキシフェネチルアミン塩酸塩1水和物290mgを得た。

【0069】理化学的性状

融点 91-93℃

19

20

理論値 62.90 7.39 3.67 9.28

実験値 63.08 7.19 3.63 9.41

質量分析値 (FAB, m/z): 328 (M⁺+1)
(遊離塩基基準)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.88 (2H, m, C3'-H₂), 2.72 (2H, t, C4'-H₂), 3.00 (2H, m, NCH₂CH₂Ar), 3.20 (2H, m, NCH₂CH₂Ar), 3.36 (2H, t, OCH₂CH₂N), 3.72 (3H, s, OCH₃), 4.08 (2H, t, C2'-H₂), 4.24 (2H, t, OCH₂CH₂N), 6.6-6.8 (3H, m), 6.90 (2H, d, N), 6.6-6.8 (3H, m), 6.90 (2H, d, N)

元素分析値 (C₁₁H₁₇NO₂S・HClとして)

理論値 C(%) 61.52 H(%) 6.88 N(%) 3.42 S(%) 7.82 Cl(%) 8.65

実験値 60.88 6.67 3.38 7.77 8.72

質量分析値 (FAB, m/z): 374 (M⁺+1)
(遊離塩基基準)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.90 (2H, dt, C3'-H₂), 2.38 (3H, s, SCH₃), 2.73 (2H, t, C4'-H₂), 2.98 (2H, m, NCH₂CH₂Ar), 3.1-3.5 (4H, m), 3.79 (3H, s, OCH₃), 4.10 (2H, t, C2'-H₂), 4.25 (2H, t, OCH₂CH₂N), 6.6-7.1 (6H, m), 9.24 (2H, br s)

【0072】実施例3

8-(2-ブロモエトキシ)クロマン (参考例1の化合物※30)

元素分析値 (C₁₂H₁₃NO₂・0.5C₄H₄O₂として)

理論値 C(%) 67.91 H(%) 6.78 N(%) 3.77

実験値 67.61 6.89 3.70

質量分析値 (FAB, m/z): 314 (M⁺+1)
(遊離塩基基準)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.89 (2H, m, C3'-H₂), 2.72 (2H, t, C4'-H₂), 2.8-3.2 (6H, m), 3.5-5.0 (br s), 4.04, 4.10 (4H, t×2, C2'-H₂, OCH₂CH₂N), 6.50 (1H, s, CH=CH), 6.6-6.8 (3H, m), 6.74 (2H, d), 7.01 (2H, d)

【0074】実施例4

8-(2-ブロモエトキシ)クロマン (参考例1の化合物)

元素分析値 (C₁₂H₁₃NO₂・HCl・H₂Oとして)

理論値 C(%) 65.65 H(%) 7.71 N(%) 3.83 Cl(%) 9.69

*H, d), 7.18 (2H, d), 9.36 (2H, br s)

実施例1と同様にして、実施例2の化合物を合成した。

【0070】実施例2

N-[2-(8-クロマンニロキシ)エチル]-4-メトキシ-3-(メチルチオ)フェネチルアミン 塩酸塩

原料化合物: 8-(2-ブロモエトキシ)クロマン (参考例1の化合物) および4-メトキシ-3-(メチルチオ)フェネチルアミン (参考例6の化合物)

【0071】理化学的性状

融点 154-156℃

※物) 390mg, チラミン620mgをアセトニトリル

5ml中, 2時間加熱還流した。冷後反応液にエーテル

を加えて生じる不溶物を濾去し, 濾液を濃縮後シリカゲル

カラムクロマトグラフィーに付し, クロロホルム-メタノール

(97:3)の混合溶媒で溶出することにより, 無色の結晶として遊離塩基340mgを得た。これをメタノール中でフマル酸塩とし, エタノール-水の混合溶媒より再結晶して, 4-[2-[2-(8-クロマンニロキシ)エチル]アミノ]エチル]フェノール

ヘミフマレート 180mgを得た。

【0073】理化学的性状

融点 189-192℃

物) 260mg, p-メチルフェネチルアミン270mgをアセトニトリル3mlに溶解し, 炭酸カリウム140mgを加え, 4時間加熱還流した。冷後反応液にエーテルを加えて生じる不溶物を濾去し, 濾液を濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, クロロホルム-メタノール(99:1)の混合溶媒で溶出することにより, 淡黄色油状の遊離塩基181mgを得た。これをエーテル中塩化水素で処理することにより粗製の結晶を得, さらにアセトニトリルより再結晶して, N-[2-(8-クロマンニロキシ)エチル]-p-メチルフェネチルアミン 塩酸塩 1水和物 155mgを得た。

【0075】理化学的性状

融点 91-93℃

実験値 66.07 7.64 3.89 9.88

質量分析値 (EI, m/z): 309 (M⁺) (遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.89 (2H, m, C3'-H₂), 2.28 (3H, s, ArCH₃), 2.73 (2H, t, C4'-H₂), 2.8-3.5 (6H, m), 4.10 (2H, t, C2'-H₂), 4.21 (2H, t, OCH₂CH₂N), 6.7-6.9 (3H, m), 7.15 (4H, s), 9.47 (2H, br s)

実施例4と同様の方法により、以下の実施例5~8の化*

元素分析値 (C₁₉H₂₃NO₃·HCl·0.5H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	63.59	7.02	3.90	9.88
実験値	63.32	6.89	3.88	9.86

質量分析値 (EI, m/z): 314 (M⁺+1) (遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 2.8-3.5 (6H, m), 3.18 (2H, t, C3'-H₂), 3.74 (3H, s, OCH₃), 4.34 (2H, t, OCH₂CH₂N), 4.53 (2H, t, C2'-H₂), 6.8-7.0 (3H, m), 6.90 (2H, d), 7.18 (2H, d), 9.46 (2H, br s)

※

元素分析値 (C₂₁H₂₇NO₃·HCl·0.25H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	65.96	7.51	3.66	9.27
実験値	66.17	7.72	3.66	9.30

質量分析値 (FAB, m/z): 342 (M⁺+1) (遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.40 (6H, s, CH₃×2), 2.8-3.3 (4H, m, NCH₂CH₂Ar), 3.00 (2H, s, C3'-H₂), 3.36 (2H, t, OCH₂CH₂N), 3.73 (3H, s, OCH₃), 4.32 (2H, t, OCH₂CH₂N), 6.7-6.9 (3H, m), 7.06 (2H, d), 7.31 (2H, ★40

元素分析値 (C₂₁H₂₇NO₃·HClとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	69.69	7.80	3.87	9.80
実験値	69.33	7.83	3.86	9.91

質量分析値 (FAB, m/z): 326 (M⁺+1) (遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.40 (6H, s, CH₃×2), 2.29 (3H, s, ArCH₃), 2.6-3.2 (4H, 50

*化合物を合成した。

【0076】実施例5

N-[2-{(2,3-ジヒドロ-7-ベンゾフラン)オキシ}エチル]-p-メトキシフェネチルアミン 塩酸塩 0.5水和物

原料化合物: 7-(2-ブロモエトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン (参考例2) および p-メトキシフェネチルアミン

【0077】理化学的性状

融点 124-126℃

※【0078】実施例6

N-[2-{(2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ベンゾフラン)オキシ}エチル]-p-メトキシフェネチルアミン 塩酸塩 0.25水和物

原料化合物: 7-(2-ブロモエトキシ)-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチルベンゾフラン (参考例3) および p-メトキシフェネチルアミン

【0079】理化学的性状

融点 115-116℃

【0080】実施例7

N-[2-{(2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ベンゾフラン)オキシ}エチル]-p-メチルフェネチルアミン 塩酸塩

原料化合物: 7-(2-ブロモエトキシ)-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチルベンゾフラン (参考例3) および p-メチルフェネチルアミン

【0081】理化学的性状

融点 132-134℃

m, NCH₂CH₂Ar), 3.00 (2H, s, C3'-H₂), 3.37 (2H, t, OCH₂CH₂N), 4.30 (2H, t, OCH₂CH₂N), 6.6-6.95 (3H, m), 7.14 (4H, s), 9.20 (2H, br s)

【0082】実施例8

N-[2-(8-クロマニロキシ)エチル]-p-メ
トキシ- α -メチルフェネチルアミン 塩酸塩 0.5
水和物

原料化合物: 8-(2-ブロモエトキシ)クロマン (参*

元素分析値 ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	65.19	7.55	3.62	9.16
実験値	65.34	7.49	3.59	9.40

質量分析値 (FAB, m/z): 342 ($M^+ + 1$)

(遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部
標準)

δ : 1.14 (3H, d, α -CH₃), 1.91
(2H, m, C3'-H₂), 2.74 (2H, t, C
4'-H₂), 3.1-3.7 (5H, m, CH₂NCH
CH₂Ar), 3.74 (3H, s, OCH₃), 4.1
3 (2H, t, C2'-H₂), 4.29 (2H, t,
OCH₂CH₂N), 6.6-6.8 (3H, m), 6.
90 (2H, d), 7.19 (2H, d), 9.28
(2H, br s)

【0084】実施例9

(8-クロマニロキシ)アセトン (参考例4の化合※

元素分析値 ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	66.74	7.47	3.71	9.38
実験値	66.55	7.58	3.73	9.41

質量分析値 (FAB, m/z): 342 ($M^+ + 1$)

(遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部
標準)

δ : 1.36 (3H, d, NCHCH₂), 1.89
(2H, m, C3'-H₂), 2.73 (2H, t, C
4'-H₂), 2.9-3.6 (5H, m, CHNCH₂
CH₂Ar), 3.74 (3H, s, OCH₃), 4.0
6 (2H, d, OCH₂CH₂N), 4.13 (2H,
t, C2'-H₂), 6.7-6.9 (3H, m),
6.90 (2H, d), 7.20 (2H, d), 9.1
8 (2H, br s)

【0086】実施例10

(1) 3-(p-メトキシフェニル)プロピオン酸31
0mgを塩化メチレン3mlに溶解し、オキサリルクロ
リド240mgおよびジメチルホルムアミド1滴を加
え、室温で1時間攪拌後反応液を濃縮して、対応する酸
クロリドを得た。別に、2-(8-クロマニロキシ)
エチルアミン (参考例5の化合物) 300mgおよびトリ
エチルアミン190mgを塩化メチレン4mlに溶解
し、さきに調製した酸クロリドの塩化メチレン溶液 (2
ml)を滴下後、室温で2時間攪拌した。反応液を希塩
酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗
い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去すること

*考例1) および p-メトキシ- α -メチルフェネチ
ルアミン

【0083】理化学的性状

融点 109-110℃

※物) 350mg, p-メトキシフェネチルアミン260

10 mgをメタノール中、1時間還流した。これに氷冷下水
素化ホウ素ナトリウム97mgを加え、室温で4時間攪
拌した。反応液に酢酸エチルを加え、希塩酸で抽出後、
塩酸層を中和し、エーテルで抽出した。有機層を濃縮後
シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホル
ム-メタノール (99:1)の混合溶媒で溶出すること
により、遊離塩基156mgを得た。これをエーテル
中塩化水素で処理することにより粗製の結晶を得、さら
にアセトニトリルより再結晶して、N-[2-(8-ク
ロマニロキシ)-1-メチルエチル]-p-メトキシ
フェネチルアミン 塩酸塩 115mgを得た。

【0085】理化学的性状

融点 147-148℃

により、白色固体としてN-[2-(8-クロマニロ
キシ)エチル]-3-(p-メトキシフェニル)プロピ
オンアミド560mgを得た。

【0087】理化学的性状

質量分析値 (FAB, m/z): 356 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標
準)

δ : 1.89 (2H, m, C3'-H₂), 2.46
(2H, m, COCH₂CH₂Ar), 2.79 (2H,
t, C4'-H₂), 2.89 (2H, m, COCH₂C
H₂Ar), 3.64 (2H, m, CH₂NH), 3.7
4 (3H, s, OCH₃), 4.03, 4.22 (4
H, t \times 2, OCH₂CH₂N, C2'-H₂), 6.1
9 (1H, br t, NHCO), 6.7-6.9 (3
H, m), 6.82 (2H, d), 7.11 (2H,
d)

【0088】(2) 上記(1)で得たN-[2-(8-
クロマニロキシ)エチル]-3-(p-メトキシフェ
ニル)プロピオンアミド550mgにボラン-テトラヒ
ドロフラン錯体 (1Mテトラヒドロフラン溶液) 4.6
mlを加え、室温で2.5日攪拌した後、これに濃塩酸
0.5mlを加えて30分間加熱還流した。溶媒を留去
し、残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加え、エーテルで
抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マ

グネシウムで乾燥後溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール(99:1)の混合溶媒で溶出することにより、油状の遊離塩基280mgを得た。このものの260mgをフマル酸塩とし、アセトニトリルより再結晶することによ*

元素分析値 ($C_{21}H_{27}NO_3 \cdot 0.5C_4H_4O_4$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	69.15	7.32	3.51
実験値	69.05	7.28	3.48

質量分析値 (EI, m/z): 341 (M⁺) (遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.6-2.0 (4H, m, C3'-H₂, NHCH₂CH₂CH₂Ar), 2.5-2.9 (4H, m, NHCH₂CH₂CH₂Ar), 2.72 (2H, t, C4'-H₂), 3.02 (2H, t, OCH₂CH₂N), 3.71 (3H, s, OCH₃), 4.06, 4.12 (4H, t×2, C2'-H₂, OCH₂CH₂N), 6.45 (1H, s, CH=CH), 6.6-6.8 (3H, m), 6.86 (2H, d), 7.12 (2H, d)

【0090】実施例11

(1) 実施例10と同様の方法により、4-(p-メトキシフェニル)酪酸と2-(8-クロマニロキシ)エチルアミンとからN-[2-(8-クロマニロキシ)エチル]-4-(p-メトキシフェニル)酪酸アミドを得た。

【0091】理化学的性状

元素分析値 ($C_{22}H_{29}NO_3 \cdot 0.5C_4H_4O_4$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	69.71	7.56	3.39
実験値	69.27	7.44	3.31

質量分析値 (EI, m/z): 355 (M⁺) (遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.54 (4H, m, CH₂CH₂CH₂Ar), 1.88 (2H, m, C3'-H₂), 2.5-2.9 (6H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₂Ar, C4'-H₂), 3.02 (2H, t, OCH₂CH₂N), 3.71 (3H, s, OCH₃), 4.0-4.2 (4H, m, C2'-H₂, OCH₂CH₂N), 6.44 (1H, s, CH=CH), 6.6-6.8 (3H, m), 6.85 (2H, d), 7.12 (2H, d)

【0094】実施例12

2-(2-プロモエチル)-1-メトキシ-5, 6,

元素分析値 ($C_{22}H_{29}NO_3 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	65.90	7.79	3.49	8.84

*り、N-[2-(8-クロマニロキシ)エチル]-3-(p-メトキシフェニル)プロピルアミンヘミフマレート258mgを得た。

【0089】理化学的性状

融点 108-109℃

10※質量分析値 (EI, m/z): 369 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ: 1.8-2.3 (6H, m, C3'-H₂, CH₂CH₂Ar), 2.59 (2H, t, COCH₂), 2.78 (2H, t, C4'-H₂), 3.60 (2H, m, CH₂NH), 3.77 (3H, s, OCH₃), 4.07, 4.18 (4H, t×2, OCH₂CH₂N, C2'-H₂), 6.23 (1H, br t, NHCO), 6.6-6.9 (3H, m), 6.78 (2H, d), 7.06 (2H, d)

【0092】(2) 上記(1)で得たN-[2-(8-クロマニロキシ)エチル]-4-(p-メトキシフェニル)酪酸アミドを実施例10と同様に処理し、イソプロパノールより再結晶して、N-[2-(8-クロマニロキシ)エチル]-4-(p-メトキシフェニル)ブチルアミンヘミフマレートを得た。

【0093】理化学的性状

融点 123-125℃

※

7, 8-テトラヒドロナフタレン (参考例7の化合物) 0.40g, p-メトキシフェネチルアミン0.64g, アセトニトリル5mlを混和し、3時間加熱還流した。冷後エーテルを加えて析出する結晶を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(99:1)の混合溶媒で溶出し、無色油状の遊離塩基0.44gを得た。これを酢酸エチル中塩化水素で処理し、生じた結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄することにより、p-メトキシ-N-[2-(1-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)エチル]フェネチルアミン塩酸塩0.5水和物0.46gを得た。

【0095】理化学的性状

融点 165-170℃

実験値 66.04 7.76 3.49 9.21

質量分析値 (FAB, m/z): 356 ($M^+ + 1$) *化合物を得た。

(遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.6-1.9 (4H, m, C6'-H₂, C7'-H₂), 2.5-2.8 (4H, m, C5'-H₂, C8'-H₂), 2.9-3.4 (6H, m, CH₂NCH₂CH₂Ar), 3.70 (3H, s, OCH₃), 3.75 (3H, s, OCH₃), 4.32 (2H, t, OCH₂), 6.7-7.3 (6H, m), 9.6 (2H, br s)

実施例12と同様にして以下の実施例13および14の*

元素分析値 (C₂₂H₂₁NO₂S · HCl · 0.25H₂Oとして)

C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	S(%)	
理論値	62.43	7.40	3.17	8.01	7.25
実験値	62.41	7.13	3.11	8.17	7.41

質量分析値 (FAB, m/z): 402 ($M^+ + 1$)

(遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.6-1.9 (4H, m, C6'-H₂, C7'-H₂), 2.41 (3H, s, SCH₃), 2.5-2.8 (4H, m, C5'-H₂, C8'-H₂), 3.1-3.6 (6H, m, CH₂NCH₂CH₂Ar), 3.64 (3H, s, OCH₃), 3.86 (3H, s, OCH₃), 4.42 (2H, br t, OCH₂), 6.7-7.1 (5H, m), 9.9 (2H, br s)

元素分析値 (C₂₂H₂₁NO₂ · HCl · 0.5H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	68.64	8.12	3.64	9.21
実験値	68.69	8.12	3.63	9.48

質量分析値 (FAB, m/z): 340 ($M^+ + 1$)

(遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.6-1.9 (4H, m, C6'-H₂, C7'-H₂), 2.30 (3H, s, CH₃), 2.5-2.8 (4H, m, C5'-H₂, C8'-H₂), 3.1-3.6 (6H, m, CH₂NCH₂CH₂Ar), 3.63 (3H, s, OCH₃), 4.42 (2H, t, OCH₂), 6.74 (2H, s), 7.11 (4H, m), 9.8 (2H, br s)

[0100] 実施例15

(1) 2-(1-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)エチルアミン (参考例8の化合物) 280mg, 4-(p-メトキシフェニル)酪酸 245mg をジメチルホルムアミド 5ml に溶解し, 氷冷下, ジフェニルリン酸アジド 384mg, 続いてトリエチルアミン 140mg を徐々に加えた。室温で18

[0096] 実施例13

4-メトキシ-N-[2-(1-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)エチル]-3-(メチルチオ)フェネチルアミン 塩酸塩 0.25水和物

原料化合物: 2-(2-プロモエチル)-1-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン (参考例7の化合物) および 4-メトキシ-3-(メチルチオ)フェネチルアミン (参考例6の化合物)

[0097] 理化学的性状

融点 133℃

[0098] 実施例14

N-[2-(1-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)エチル]-p-メチルフェネチルアミン 塩酸塩 0.5水和物

原料化合物: 2-(2-プロモエチル)-1-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン (参考例7の化合物) および p-メチルフェネチルアミン

[0099] 理化学的性状

融点 170-173℃

時間攪拌後反応液に酢酸エチルおよびトルエン各25mlを加え, 希塩酸, 炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水の順で洗い, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 無色固体の4-(p-メトキシフェニル)-N-[2-(1-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)エチル]ブタンアミド 480mgを得た。

[0101] 理化学的性状

質量分析値 (FAB, m/z): 398 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.7-2.6 (10H, m), 2.6-2.9 (4H, m), 3.6-3.8 (2H, m, OCH₂CH₂N), 3.77 (6H, s, OCH₃ × 2), 4.0-4.2 (2H, m, OCH₂), 6.1 (1H, br s, NHCO), 6.6-7.2 (6H, m)

[0102] (2) 上記(1)で得た4-(p-メトキシフェニル)-N-[2-(1-メトキシ-5, 6,

7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ) エチル] ブタンアミド 460mg にボラン-テトラヒドロフラン (1モル濃度テトラヒドロフラン溶液) 3.5ml を加え, 4時間加熱還流した。室温まで冷却後メタノールおよび濃塩酸各0.5ml を加え, さらに30分間還流した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし, エーテルで抽出, エーテル層を水と飽和食塩水で洗い, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。このエーテ*

元素分析値 ($C_{24}H_{23}NO_3 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	67.19	8.22	3.26	8.26
実験値	67.37	8.24	3.29	8.49

質量分析値 (EI, m/z): 383 (M⁺) (遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ: 1.5-2.2 (8H, m), 2.4-2.9 (6H, m), 2.9-3.5 (4H, m), 3.74 (3H, s, OCH₃), 3.76 (3H, s, OC

*ル溶液を塩化水素で処理することにより粗製の結晶を得, これをアセトニトリル-エーテルより再結晶して, 4-(p-メトキシフェニル)-N-[2-(1-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)エチル] プチルアミン 塩酸塩 0.5水和物 380mg を得た。

【0103】理化学的性状

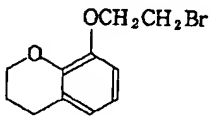
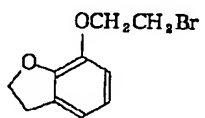
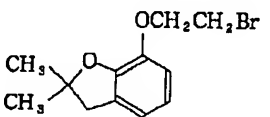
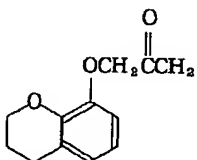
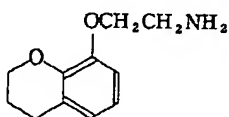
融点 120-123℃

H₂), 4.3-4.5 (2H, m, OCH₂), 6.7-7.2 (6H, m), 9.7 (2H, br s)

以下表3~7に上記参考例および実施例で得られた化合物の化学構造式を示す。

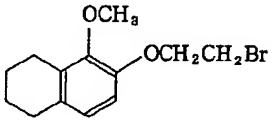
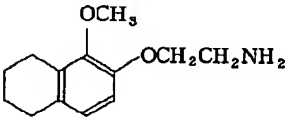
【0104】

【表3】

参考例番号	化学構造式
1	 <chem>BrCCOC1=CC=CC2=C1OCC2</chem>
2	 <chem>BrCCOC1=CC=CC2=C1OCC2</chem>
3	 <chem>BrCCOC1=CC=CC2=C1C(C)(C)OCC2</chem>
4	 <chem>CC(=O)OCC1=CC=CC2=C1OCC2</chem>
5	 <chem>NCCOC1=CC=CC2=C1OCC2</chem>

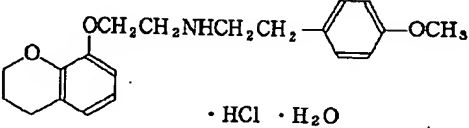
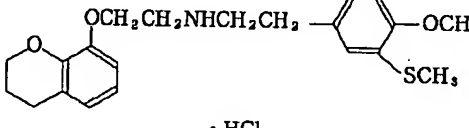
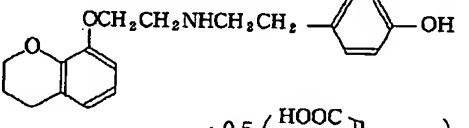
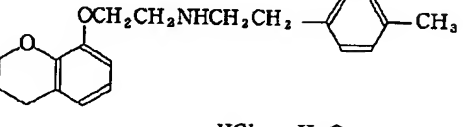
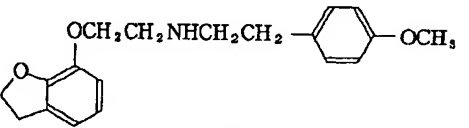
[0105]

[表4]

参考例番号	化学構造式
6	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)(\text{SCH}_3)$
7	 <chem>COc1ccc2c(c1)CCCC2OCCBr</chem>
8	 <chem>COc1ccc2c(c1)CCCC2OCCN</chem>

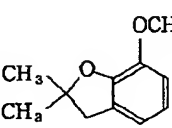
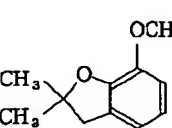
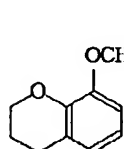
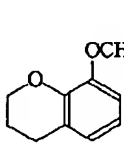
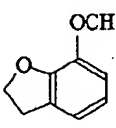
【0106】

【表5】

実施例番号	化学構造式
1	 $\cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$
2	 $\cdot \text{HCl}$
3	 $\cdot 0.5 \left(\text{HOOC} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{COOH} \right)$
4	 $\cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$
5	 $\cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

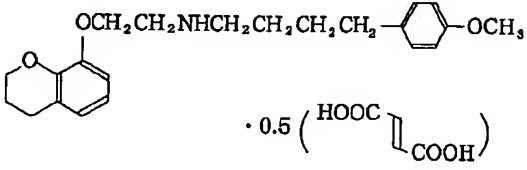
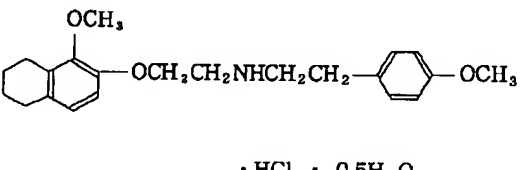
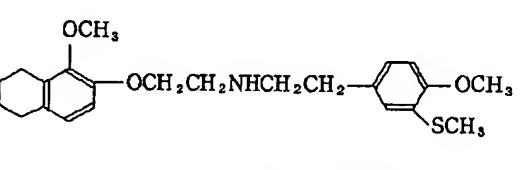
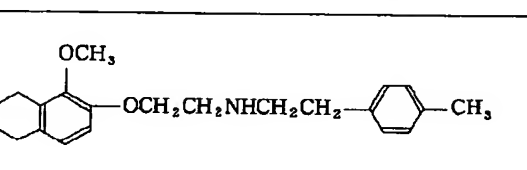
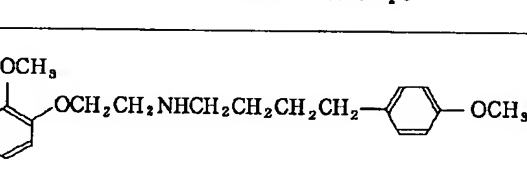
[0107]

【表6】

実施例番号	化学構造式
6	 $\cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$
7	 $\cdot \text{HCl}$
8	 $\cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$
9	 $\cdot \text{HCl}$
10	 $\cdot 0.5 \left(\text{HOOC} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{COOH} \end{array} \right)$

[0108]

[表7]

実施例番号	化学構造式
11	 $\cdot 0.5 \left(\text{HOOC} \begin{array}{c} \text{HOOC} \\ \text{COOH} \end{array} \right)$
12	 $\cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$
13	 $\cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$
14	 $\cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$
15	 $\cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁵

A 6 1 K 31/34

31/35

C 0 7 D 307/79

311/64

識別記号

A A M

A A H

A C V

庁内整理番号

7252-4C

7252-4C

7252-4C

6701-4C

F I

技術表示箇所

(22)

特開平 5-125024

313/08
313/20

6701-4C
6701-4C

(72)発明者 山口 時男
埼玉県浦和市領家 6-16-3 シテイコア
402

(72)発明者 齋藤 文一
茨城県つくば市春日 2-35-2 エトワー
ル春日303

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.